

聚乙烯醇滴眼液药学研究技术要求

一、概述

聚乙烯醇（Polyvinyl alcohol）为高分子聚合物，在适宜浓度下能起类似人工泪液的作用。聚乙烯醇滴眼液临床用于预防或治疗眼部干涩、异物感、眼疲劳等刺激症状或改善眼部的干燥症状；用法用量：每次一滴，滴于患眼。聚乙烯醇原料药收载于 USP、EP 和 ChP2020，各国药典均未见收载聚乙烯醇滴眼剂。

聚乙烯醇滴眼液最早由英国眼力健（Allergan）公司于上世纪 70 年代开发，商品名为利奎芬（Liquifilm tears®），含聚乙烯醇 1.4%。曾于 1995 年获准进口。

本品在中国作为 OTC（乙类）药品管理；在美国按 OTC 药品管理，收载于 FDA OTC monograph part 349 之中。

二、药学要求

1、处方

处方及规格：本品为聚乙烯醇与其他非活性成分制成的无菌溶液。参考原研品规格浓度，本品中聚乙烯醇的浓度应为 1.4%。

建议与原研品及国内外上市同品种的处方组成进行对比研究，辅料种类和用量通常应与原研品相同。

应进行抑菌效力试验，制剂的抑菌效力应符合中国药典四部通则“抑菌效力检查法”的规定。

2、生产工艺

2.1 工艺研究

按中国药典要求，本品应为无菌液体制剂。本品生产工艺一般为配液、除菌过滤、无菌灌装。

按相关指导原则开展工艺研究，确定生产工艺关键步骤和关键工艺参数。注意以下方面：

（1）应参考国内外无菌工艺相关的指导原则进行研究。基于产品开发及验证结果，确定无菌工艺控制要求，如除菌过滤参数（除菌过滤器上下游压差、滤器使用时间/次数、滤器完整性测试等），生产关键步骤的时间/保持时间。

（2）根据生产工艺进行过滤器相容性研究。参考《化学药品注射剂生产所

用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》进行直接接触药液的管路类（硅胶管）、密封件类、包装容器系统等直接接触药液容器的相容性研究。

2.2 工艺验证

（1）无菌工艺验证：

本品属无菌生产工艺，应参考相关指导原则进行以下验证：无菌工艺模拟试验验证、除菌过滤系统验证、保持时间（含化学和微生物）验证等；应对除菌过滤前微生物负荷进行常规中控监测。

（2）生产工艺验证：

提供工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告。

2.3 批量

注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》执行。同时应提交代表性批次批生产记录及生产工艺信息表。

3、原辅包质量控制

3.1 原料药

聚乙烯醇为亲水性高分子聚合物，其黏度取决于分子链的长度，应关注其不同市售型号间的性能和质量差异，明确原料药的分子量及其分布、聚合度、黏度、酯值（水解度）等关键指标。

建议参考国内外药典制定原料药的内控标准。并应对分子量及其分布进行研究测定；对于黏度检查项，建议将原料药配制成与滴眼剂规格浓度相同的浓度，对黏度进行测定，并建议采用标示量和实测值分别制定黏度限度。

3.2 辅料

辅料应符合滴眼剂用要求，制定严格的内控标准，除特殊情况外，应符合现行中国药典要求。

3.3 包材

本品原研品所用内包装为低密度聚乙烯瓶，仿制制剂所用直接接触药品的包装容器应符合国家药监局颁布的包材标准。

参考《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》等相关技术指导原则开展包装材料和容器的相容性研究。本品迁移试验考察中，应结合滴眼剂实际存放方式，充分考虑直接接触药品的内包材、标签或油墨的接

触或影响，证明标签粘合剂和/或油墨成分是否会迁移入药液中。根据加速试验和长期试验研究结果确定所采用的包装材料和容器的合理性，对于采用非吹灌封一体技术灌装的产品，建议在稳定性考察过程中增加样品倒置（平放）等考察，以全面研究内容物与内塞等密封组件的相容性。

通常要求与原研品包材一致，如申请人选择与原研品不同的包材，需提供充分的研究资料证明所选包材不影响仿制药产品质量。

4、质量研究与标准控制

应符合《中国药典》2020 版四部通则 0105 眼用制剂相关规定，并结合本品处方组成特点、国内外药典标准要求对相关项目进行研究与控制。

4.1 关键质量属性

本品的关键质量属性包括但不限于性状、pH 值、黏度、渗透压摩尔浓度、依地酸二钠含量（如有使用，需控制）、含量等。

元素杂质：应根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定滴眼剂中元素杂质的控制策略。

4.2 质量对比研究总体要求

推荐采用 3 批本品与 3 批原研品或上市同种药品（优选市场占有率高、销售量大（以支或瓶计算）的产品）进行质量对比研究，对比项目应包括性状、pH 值、黏度、渗透压摩尔浓度、依地酸二钠含量（如有使用，需控制）、含量等。

5、稳定性

稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察。此外，应进行低温冻融循环和使用中稳定性考察，具体可参照稳定性试验相关指导原则进行。

本品若采用半渗透性容器包装，稳定性研究应采用低湿条件进行考察，稳定性考察项目还需关注失水率。

产品使用中稳定性考察应按临床用法用量进行考察，明确开瓶次数及滴出量、外包装开启后剩余药品的放置方式、考察时间等。考察指标应包括关键质量指标：无菌等。

氯化钠滴眼液药学研究技术要求

一、概述

氯化钠滴眼液的主要成分为氯化钠，是泪液补充药。用于缓解眼部干涩症状。
用法用量：滴眼，一次 1~2 滴，一日 5~6 次。

本品无明确原研产品。本品在国外按 OTC 药品管理，如美国，FDA 将氯化钠滴眼液收载于 OTC monograph 中。本品在中国按 OTC 乙类管理。

经查询，BP2020、USP43 和国家药品标准 WS₁-(X-010)-99Z 收载了氯化钠滴眼液。BP2020、EP10.2、USP43 和 ChP2020 收载了氯化钠原料药。

二、药学研究技术要求

1、处方

氯化钠滴眼液为氯化钠的无菌溶液，除有特殊规定，本品中氯化钠的浓度应为 0.9%。本品处方组成中允许含有适当的抑菌剂、稳定剂、缓冲盐及增稠剂，建议与国内外上市产品进行对比分析，提供添加依据及用量筛选资料。

应进行抑菌效力试验，制剂的抑菌效力应符合中国药典四部通则“抑菌效力检查法”的规定。

2、生产工艺

2.1 工艺研究

按中国药典要求，本品应为无菌液体制剂。本品生产工艺一般为除菌过滤工艺。

按相关指导原则开展工艺研究，确定生产工艺关键步骤和关键工艺参数。注意以下方面：

（1）应参考国内外无菌工艺相关的指导原则进行研究。基于产品开发及验证结果，确定无菌工艺控制要求，如除菌过滤参数（除菌滤器上下游压差、滤器使用时间/次数、滤器完整性测试等），生产关键步骤的时间/保持时间。

（2）根据生产工艺进行过滤器相容性研究。参考《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》进行直接接触药液的管路类（硅胶管）、密封件类、包装容器系统等直接接触药液容器的相容性研究。

2.2 工艺验证

应参考相关指导原则的要求提供以下验证报告：完整的生产工艺验证、无菌工艺模拟试验验证、除菌过滤系统验证、保持时间（含化学和微生物）验证等；应对除菌过滤前微生物负荷进行常规中控监测。

2.3 批量

注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求（试行）》执行。同时应提交代表性批次批生产记录及生产工艺信息表。

3、原辅包质量控制

3.1 原辅料

原料药氯化钠内控标准应在符合现行中国药典标准的基础上，增加微生物限度的控制。辅料内控标准一般应不低于中国药典要求。

3.2 包材

本品使用的直接接触药品的包装材料和容器应符合国家药监局颁布的包材标准。

参考《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》等相关技术指导原则开展包装材料和容器的相容性研究。本品迁移试验考察中，应结合滴眼剂实际存放方式，设置放置位置时需充分考虑直接接触药品的内包材、标签或油墨的接触或影响，证明标签粘合剂和/或油墨成分是否会迁移入药液中。根据加速试验和长期试验研究结果确定所采用的包装材料和容器的合理性，对于采用非吹灌封一体技术灌装的产品，建议在稳定性考察过程中增加样品倒置（平放）等考察，以全面研究内容物与内塞等密封组件的相容性。

4、质量标准要求

应符合《中国药典》2020 版四部通则 0105 眼用制剂相关规定，并结合本品处方组成特点、国内外药典标准要求对相关项目进行研究与控制。本品质量标准质控项目应至少包括：性状、鉴别（钠盐、氯化物）、pH 值、装量、可见异物、渗透压摩尔浓度、含量及无菌，如处方中含有抑菌剂、稳定剂及增稠剂，应增订抑菌剂、稳定剂含量、黏度等。

各质量标准质控要求

检查项目	BP2020	USP43	本品质量标准要求
描述	氯化钠滴眼液是氯化钠用纯化水制成的无菌溶	氯化钠眼用溶液为氯化钠的无菌溶液。允许含有适当的抑菌剂和稳定	

		液。	剂。可以含有缓冲盐。	
性状		/	/	无色澄明的液体；无嗅
鉴别	钠盐	应呈正反应	应呈正反应	应呈正反应
	氯化物	应呈正反应	应呈正反应	应呈正反应
pH 值		/	6.0~8.0	6.5~7.5
抑菌剂、稳定剂含量、黏度 (mm ² /s)		/	/	如处方中含有抑菌剂、稳定剂及增稠剂，应增订抑菌剂、稳定剂含量、黏度等。
渗透压		/	/	建议渗透压摩尔浓度比 0.9~1.1
装量		/	/	应符合规定
可见异物		/	/	应符合规定
无菌		/	应符合规定	应符合规定
含量 (%)		90.0~110.0	90.0~110.0	90.0~110.0

5、稳定性

稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察。此外，应进行低温冻融循环和使用中稳定性考察，具体可参照稳定性试验相关指导原则进行。

本品若采用半渗透性容器包装，稳定性研究应采用低湿条件进行考察，稳定性考察项目还需关注失水率等。

产品使用中稳定性考察应按临床用法用量进行考察，明确开瓶次数及滴出量、外包装开启后剩余药品的放置方式、考察时间等。考察指标应包括关键质量指标：无菌等。

本品贮藏条件建议拟定为“密封，室温保存”。

羟糖甘滴眼液药学研究技术要求

一、概述

羟糖甘滴眼液主要成分为右旋糖酐 70、羟丙甲纤维素 2910 和甘油，为中性、低粘度、等张性液体。适应症为减轻由于泪液分泌不足或暴露在风沙、阳光下，久视屏幕等原因所引起的眼部干涩、刺痛等不适症状，保护眼球免受刺激。用法用量：根据需要滴入患眼 1~2 滴。

本品原名右旋糖酐 70 甘油滴眼液，原研厂为美国 Alcon Laboratories, Inc，经查询，本品在美国按 OTC monograph 管理。2004 年 1 月获准进口我国。现更名为羟糖甘滴眼液，包括两种规格：5ml:羟丙甲纤维素 2910 15mg，右旋糖酐 70 5mg 与甘油 10mg，15ml:羟丙甲纤维素 2910 45mg，右旋糖酐 70 15mg 与甘油 30mg。本品目前在国内按处方药管理。

经查询，国外药典未收载本品滴眼剂。USP、BP 仅收载有羟丙甲纤维素滴眼液、右旋糖酐 70 注射剂等单方制剂。

二、药学研究技术要求

1、处方

（1）处方组成：根据原研品的相关信息，处方组成主成分（羟丙甲纤维素 2910（E4M）、右旋糖酐 70、甘油）用量均与原研品一致，辅料种类及用量与原研品一致。

应进行抑菌效力试验，制剂的抑菌效力应符合中国药典四部通则“抑菌效力检查法”的规定。

（2）规格：产品浓度规格应与原研品一致。

2、生产工艺

2.1 工艺研究

原研专利（US 6620797 B2）对羟丙基纤维素 2910 配制液、其它原辅料溶液分别配制，并分别采用热压灭菌、除菌过滤的方式进行预先除菌，对终混药液通过无菌过滤器过滤，并灌装的工艺。建议针对各物料的理化特点，选择合适的制备工艺，需注意与原研工艺进行比较。

按相关指导原则开展工艺研究，确定生产工艺关键步骤和关键工艺参数。注意以下方面：（1）应参考国内外无菌工艺相关的指导原则进行研究。基于产品开

发及验证结果,确定无菌工艺控制要求,如除菌过滤参数(除菌滤器上下游压差、滤器使用时间/次数、滤器完整性测试等),生产关键步骤的时间/保持时间。

(2) 根据生产工艺进行过滤器相容性研究。参考《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》进行直接接触药液的管路类(硅胶管)、密封件类、包装容器系统等直接接触药液容器的相容性研究。

2.2 工艺验证

应参考相关指导原则的要求提供以下验证报告:完整的生产工艺验证、无菌工艺模拟试验验证、除菌过滤系统验证、保持时间(含化学和微生物)验证等;应对除菌过滤前微生物负荷进行常规中控监测。

2.3 批量

注册批样品批量参照发布的《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》执行。同时应提交代表性批次批生产记录及生产工艺信息表。

3、原辅包质量控制

3.1 原辅料

原料药内控标准一般应不低于国内外药典要求,辅料内控标准一般应不低于中国药典要求,其中微生物限度控制限度应满足制剂控制要求。

3.2 包材

原研品采用低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶。本品使用的直接接触药品的包装材料 and 容器应符合国家药监局颁布的包材标准。

参考《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》等相关技术指导原则开展包装材料和容器的相容性研究。本品迁移试验考察中,应结合滴眼剂实际存放方式,设置放置位置时需充分考虑直接接触药品的内包材、标签或油墨的接触或影响,证明标签粘合剂和/或油墨成分是否会迁移入药液中。根据加速试验和长期试验研究结果确定所采用的包装材料和容器的合理性,对于采用非吹灌封一体技术灌装的产品,建议在稳定性考察过程中增加样品倒置(平放)等考察,以全面研究内容物与内塞等密封组件的相容性。

通常要求与原研品包材一致,如申请人选择与原研品不同的包材,需提供充分的研究资料证明所选包材不影响仿制药产品质量。

4、质量研究与标准控制

(1) 关键质量属性

本品的关键质量属性应包括但不限于性状、鉴别、pH 值、澄清度与颜色、黏度、渗透压摩尔浓度、抑菌剂含量、不溶性微粒、无菌、含量（甘油、右旋糖酐 70 与 HPMC 2910）等。

金属元素：应根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定滴眼剂中元素杂质的控制策略。

（2）质量对比研究总体要求

推荐采用 3 批本品与 3 批原研品进行质量对比研究。

（3）质量标准控制指标及限度要求

检查项目		本品质量标准要求
性状		为无色的澄明液体
鉴别		建议包含理化鉴别及色谱鉴别项，应对三个主成分均进行鉴别
pH 值		应为6.5～8.0
澄清度与颜色		如显浑浊，与2号浊度标准液比较，不得更深；如显色，与B9标准比色液比较，不得更深
黏度		3~15mPa·s
渗透压摩尔浓度		270~330mOsmol/kg
聚季铵盐-1 /苯扎溴铵		限度应不低于标示量的80%~120%
不溶性微粒		建议与原研品一致
无菌		应符合规定
其他		应符合规定
含量	甘油、右旋糖酐 70 与 HPMC 2910	标示量的90.0%～110.0%

5、稳定性

稳定性研究内容包括影响因素试验、加速试验和长期试验，必要时应进行中间条件试验考察。此外，应进行低温冻融循环和使用中稳定性考察，具体可参照稳定性试验相关指导原则进行。

本品若采用半渗透性容器包装，稳定性研究应采用低湿条件进行考察，稳定性考察项目还需关注失水率等。

产品使用中稳定性考察应按临床用法用量进行考察，明确开瓶次数及滴出量、外包装开启后剩余药品的放置方式、考察时间等。考察指标应包括关键质量指标：无菌等。

原研品贮藏条件为“室温保存”。